·综 述·

血管内皮细胞与健康和疾病关系：血管异质性的解析及其机制利用

郑 刚，王雄关，李 欣
（泰达国际心血管病医院互联网医院，天津 300457）

摘要：血管内皮在结构和分子层面均表现出器官特异性，使其能执行与微环境相适应的特定功能。在脑、肺及肌肉等组织中，可以发现具有紧密连接的连续内皮细胞，这些内皮细胞形成了一道屏障。不连续内皮存在于具有过滤功能的器官（如肾脏）或将物质释放到血液中的器官（内分泌腺）中。窦状内皮形成一个不连续的层，具有细胞内与细胞间的筛状间隙，存在于骨骼、脾脏和肝脏等免疫活性器官中。本文就血管异质性的解析及其机制利用作综述，以期为相关疾病新治疗靶点的开发提供参考。

关键词：血管；内皮细胞；血管异质性；解析和机制性利用
中图分类号：R54 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188(2025)10-1008-005
引用：郑刚, 王雄关, 李欣. 血管内皮细胞与健康和疾病关系：血管异质性的解析及其机制利用[J]. 世界临床药物, 2025, 46(10): 1008-1012. DOI：10.13683/j.wph.2025.10.003

The vascular endothelium in health and disease: analysis of vascular heterogeneity and utilization of its mechanisms

ZHENG Gang, WANG Xiongguan, LI Xin
(*Internet Hospital, Teda Interational Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China*)

Abstract: The vascular endothelium differentiates organically in both structure and molecules, enabling it to execute specific functions that are tailored to the microenvironment. Continuous endothelial cells with firmly sealing tight junctions are found in tissue, in which the endothelial cells form a barrier, such as in the brain, lung, or muscle. Discontinuous endothelium are present in organs with filtration function (e.g., kidney) or that release substances into the bloodstream (endocrine glands). Sinusoidal endothelium forms a discontinuous layer with intracellular and intercellular sieve-like gaps. They are found in immune active organs such as the bones, spleen, and liver. This article reviewed the analysis and utilization of mechanism of vascular heterogeneity, aiming to provide references for the development of new therapeutic targets for related diseases.

Key words: blood vessel; endothelial cell; vascular heterogeneity; deconvoluting and mechanistically

血管内皮细胞在结构及分子层面表现出明显的器官特异性分化，从而精准执行与局部微环境相适应的特定功能。根据其解剖及功能特点，内皮细胞可分为不同类型。在脑、肺及肌肉等组织中，内皮细胞通过形成牢固的紧密连接构成连续内皮，发挥关键的屏障作用；而在肾脏及内分泌腺等具有过滤或分泌功能的器官中，则存在不连续的内皮结构；此外，如骨骼、脾脏及肝脏等免疫活跃器官中则分布着窦状内皮，其细胞层不连续，具备细胞内与细胞间的筛状间隙，以适应物质交换及免疫细胞迁移的需要。

近年来，随着分子生物学技术的发展，研究

收稿日期：2024-10-25
作者简介：郑刚，教授，研究方向：心力衰竭及高血压的诊断和治疗。

焦点已逐渐转向揭示塑造内皮细胞器官特异性与血管口径依赖性的关键分子库，为深入理解血管生物学奠定基础。本文就血管异质性的解析及其机制利用作综述，以期为相关疾病新治疗靶点的开发提供参考。

1 血管异质性解析

血管系统的功能高度依赖于其组成细胞的异质性。不同器官、不同层级血管（如动脉、静脉、毛细血管及特化的窦状内皮）的内皮细胞在基因表达、形态和功能上存在明显差异。解析这种异质性对于理解血管生物学、发育及相关疾病至关重要。

EphB4 受体及 ephrinB2 配体是首个被发现能够准确区分动脉与静脉内皮细胞的分子系统，前者主要在静脉内皮细胞中表达，而后者则优先表达于动脉内皮细胞。动物试验 [1] 表明，对这两种分子进行遗传干扰会导致动静脉分化异常，进而导致胚胎致死性发育缺陷。这为后续内皮细胞亚型特异性研究奠定了基础。

早期血管异质性研究主要依赖 VE- 钙黏蛋白启动子这一广泛表达于所有内皮细胞的黏附分子，虽能实现对整体内皮细胞的基因操作，但无法区分亚群。其中 VE- 钙黏蛋白 -CreERT2 小鼠已成为血管系统中特异性敲除目标基因的常用工具 [2]。近年来，一系列能靶向特定内皮细胞亚群的遗传工具相继问世，提升了解析进度。例如，BMX-Cre 小鼠可在动脉内皮细胞中实现基因选择性敲除 [3]；Stab-Cre 小鼠及 Clec4g-Cre 小鼠则可在窦状内皮细胞中实现目标基因的敲除 [4—5]。为克服现有条件性基因敲除技术的局限，研究者成功开发了基于 Cre-loxP 与 Dre-rox 系统的 Dre 重组酶工具小鼠 [6]。

近年来，随着单细胞多组学分析技术的发展，内皮谱系研究的分辨率得以大幅提升。在系统层面，单细胞转录组分析能以较高分辨率揭示细胞功能，但在单个分子水平上，其数据解读则需审慎。近期一项针对所有 Notch 信号通路成员的研究 [7] 表明，转录状态与血管病理生理状态可能存在不一致。具体而言，Notch 受体缺失引发内皮细胞高有丝分裂性细胞周期阻滞及衰老，表明配体与受体在调控肝血管稳态机制上存在根本差异。全器官常规测序研究（如 Tabula Muris 项目）已被用于获取内皮细胞的单细胞转录组数据 [8—9]。此类研究虽可为了解内皮细胞的分子组成提供初步见解，但因测序深度有限，往往会低估不同器官间内皮细胞的异质性。此外，内皮细胞的 RNA 含量普遍低于其他细胞，故目前主要通过对纯化后的内皮细胞进行测序构建高分辨率的内皮细胞转录组图谱。

2 独特内皮细胞类型的意义

2018 年的一项研究 [10] 在小鼠脑及肺中分别鉴定出 15 和 17 种独特的内皮细胞类型。此后，针对小鼠以及人类多种器官的研究不仅证实内皮细胞具有器官异质性，也推动了该领域的认知深化，从而为功能研究提供分子层面的精确解析。例如，利用高分辨率技术阐明微血管多样性机制，可为开发器官特异性再生障碍疗法奠定基础，从而促进器官愈合并避免纤维化等不良反应 [11]。进一步将此类技术从静态的“分子图谱”拓展至时空动态分析，能更深入地揭示内皮细胞功能。例如，在发育过程中进行单细胞转录组的时间解析 [12]，或在空间维度分析细胞对特定挑战（如缺氧）的适应性反应 [13]，均属此类前沿方向。

利用单细胞分辨率技术能精确观察机体对不同病理扰动的响应，例如心脏修复过程中的血管再生变化 [14]。此外，通过分析肿瘤生长期间内皮细胞的转录组反应，可将疾病状态与内皮细胞亚群的独特转录特征联系起来 [15—17]，这对阐明疾病机制具有重要意义。例如，一项全基因组关联研究 [18] 显示，在排名前 45 的阿尔茨海默病（Alzheimer disease）相关风险基因中，有 30 个在人类脑血管系统中表达，提示血管机制是该病的重要致病因素之一 [18]。同样，研究人员通过单细胞转录组分析，鉴定出一个仅微

量表达 Apelin 的内皮细胞亚群。尽管该亚群在骨髓细胞中占比极低（0.003%），却在维持生理稳态以及移植后的骨髓再生中发挥着不可或缺的作用。这一发现揭示了 Apelin 阳性内皮细胞在造血过程中的关键作用，为优化骨髓移植策略提供新的潜在靶点[19]。

3 机制性利用

3.1 鼻静脉窦

单细胞转录组分析能揭示特定血管床的特性。以鼻部为例，其嗅觉及免疫防御等基本功能，均离依赖于其高度特异化的血管系统。有研究[20]通过整合全贴装免疫荧光染色及单细胞全转录组测序技术，解析小鼠及人类鼻血管系统的形态及分子特异性。其中，静脉窦作为该系统的主要组成部分，负责免疫监测，能以血管细胞黏附分子 -1 依赖的方式将白细胞从血管腔运输至黏膜下层。值得注意的是，鼻静脉窦内皮细胞还表达同源异型盒转录因子 1 及叉头框 C2 这两种淋巴管特异性转录因子。动物试验[20]进一步显示，在变应性鼻炎（allergic rhinitis）及肺部感染状态下，鼻静脉窦分别出现退化及扩张的现象；此外，老年小鼠的鼻静脉窦也会因平滑肌细胞丢失而发生持续性扩张。上述发现提示，鼻静脉窦内皮功能特点可能为相关疾病的治疗提供新的靶点。

3.2 大脑硬脑膜中的静脉窦

大脑硬脑膜中的静脉窦是另一特殊的血管系统。作为排出脑实质回流静脉血的主要通道，该区域内排列着密集的免疫细胞，构成抵御病原体入侵的关键免疫屏障[21—22]。单细胞 RNA 测序分析显示，硬脑膜窦状内皮细胞高表达与白细胞黏附以及抗病毒反应相关的基因[22]，提示此类内皮细胞通过高表达黏附分子，成为招募免疫细胞至窦周区域的核心位点。这一发现提示，硬脑膜中的静脉窦有望为多种脑部疾病的诊断及治疗提供新方向。

3.3 肿瘤

近期一项涵盖 31 种人类恶性肿瘤、约 20 万个细胞的单细胞图谱，系统解析了肿瘤生长过程中复杂的血管生成机制，为后续功能及转化研究提供了宝贵资源[23]。除揭示血管生成机制外，单细胞转录组分析还深入阐明了肿瘤细胞与内皮细胞间的双向串扰在驱动肿瘤的进展及转移中的具体机制。例如，在肝细胞癌（hepatocellular carcinoma）中，肿瘤相关内皮细胞的癌胚重编程被证实可进一步诱导巨噬细胞向免疫抑制表型极化[17,24—26]。此外，肿瘤血管系统重塑不仅会制约肿瘤内物质运输，也会影响免疫细胞功能，从而共同塑造肿瘤微环境的免疫抑制特性。

毛细血管后微静脉衍生的肿瘤相关高内皮微静脉（high endothelial venules，HEV）是淋巴细胞浸润肿瘤的主要通道[27]。抗血管生成免疫调节疗法通过淋巴毒素 / 淋巴毒素 β 受体信号，诱导毛细血管后微静脉转分化为带膜 HEV。这些 HEV 通过促进淋巴细胞流入，以及为程序性死亡（programmed death，PD）-1 阴性和 PD-1 阳性、T 细胞因子 1 阳性 $CD8^+$ T 细胞祖细胞提供滋养生态位，驱动其分化为粒酶 B 阳性、PD-1 阳性 $CD8^+$ T 效应细胞；最终，这些活化的免疫细胞（包括 $CD8^+$ T 细胞及自然杀伤细胞）反馈信号以维持 HEV 结构，由此形成一个由适应性免疫系统主动塑造 HEV 的前馈回路[28]。

干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon gene，STING）信号通路是先天免疫与适应性免疫之间的关键连接枢纽，能够诱导抗肿瘤免疫反应。研究[29]表明，在结肠癌（colon cancer）和乳腺癌（breast cancer）患者中，内皮细胞中 STING 的表达与 T 细胞浸润的增加及生存期的延长密切相关。STING 激活纳米颗粒这一治疗平台已在动物试验[30]中被证实可激活并改善肿瘤微环境，增强 T 细胞浸润及功能，进而提升免疫治疗的效果。

肿瘤转移高度依赖肿瘤细胞与内皮细胞之间的相互作用。在启动阶段，肿瘤细胞以 RNA 依赖的方式诱导内皮细胞表达狭缝引导配体 2，进而与肿

瘤细胞表面的 ROBO1 受体结合，促进肿瘤细胞的血管内侵袭、转移[31]。表明内皮细胞在肿瘤的侵袭、转移中具有重要作用。在恶性肿瘤扩散过程中，其分泌的信号会破坏血管完整性。转移性肿瘤细胞来源的信号会下调转移前微环境内皮细胞中肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体的表达，从而激活其同源死亡受体 5，进而引发内皮细胞死亡及核因子 -κB/p38 依赖性的内皮黏附分子表达，最终破坏血管完整性，促进肿瘤细胞的转移[32]。到达转移部位后，肿瘤细胞的种植亦受内皮细胞调控。研究[33]显示，到达转移部位的循环肿瘤细胞或在血管内增殖、或渗出潜伏，具体由内皮细胞分泌的 Wnt 信号驱动；而肿瘤细胞对 Wnt 信号的响应能力则由其自身 DNA 甲基化状态决定。

内皮细胞对肿瘤微环境以及肿瘤细胞的侵袭、转移均有重要作用。靶向肿瘤内皮细胞的癌胚重编程及 STING 信号通路，有望重塑肿瘤微环境，增强现有免疫治疗效果；此外，靶向内皮细胞或能为肿瘤的转移提供新的治疗方向。

4 结语

综上所述，内皮细胞异质性研究在单细胞技术推动下取得了长足进步，为多种疾病的临床干预提供新的视角。如何将这些海量数据转化为有效的治疗策略，是当前面临的关键挑战。未来，对其中关键靶基因及机制特异性特征的深入挖掘，将为相关疾病的治疗提供全新的视角及干预靶点。

参考文献：

[1] WANG HU, CHEN ZF, ANDERSON DJ. Molecular distinction and angiogenic interaction between embryonic arteries and veins revealed by ephrin-B2 and its receptor Eph-B4[J]. Cell, 1998, 93(5): 741-753.

[2] PAYNE S, DE VAL S, NEAL A. Endothelial-specific cre mouse models[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(11): 2550-2561.

[3] EHLING M, ADAMS S, BENEDITO R, *et al*. Notch controls retinal blood vessel maturation and quiescence[J]. Development, 2013, 140(14): 3051-3061.

[4] LEIBING T, GERAUD C, AUGUSTIN I, *et al*. Angiocrine Wnt signaling controls liver growth and metabolic maturation in mice[J]. Hepatology, 2018, 68(2): 707-722.

[5] WINKLER M, STANICZEK T, KURSCHNER SW, *et al*. Endothelial GATA4 controls liver fibrosis and regeneration by preventing a pathogenic switch in angiocrine signaling[J]. J Hepatol, 2021, 74(2): 380-393.

[6] HAN XM, ZHANG ZQ, HE LJ, *et al*. A suite of new Dre recombinase drivers markedly expands the ability to perform intersectional genetic targeting[J]. Cell Stem Cell, 2021, 28(6): 1160-1176.

[7] FERNANDEZ-CHACON M, MUHLEDER S, REGANO A, *et al*. Incongruence between transcriptional and vascular pathophysiological cell states[J]. Nat Cardiovasc Res, 2023, 2: 2023530-2023549.

[8] Tabula Muris Consortium, Overall Coordination, Logistical Coordination, *et al*. Single-cell transcriptomics of 20 mouse organs creates a *Tabula Muris*[J]. Nature, 2018, 562(7727): 367-372.

[9] PAIK DT, TIAN L, WILLIAMS IM, *et al*. Single-cell RNA sequencing unveils unique transcriptomic signatures of organ-specific endothelial cells[J]. Circulation, 2020, 142(19): 1848-1862.

[10] VANLANDEWIJCK M, HE LQ, MAE MA, *et al*. A molecular atlas of cell types and zonation in the brain vasculature[J]. Nature, 2018, 554(7693): 475-480.

[11] GOMEZ-SALINERO JM, ITKIN T, RAFII S. Developmental angiocrine diversification of endothelial cells for organotypic regeneration[J]. Dev Cell, 2021, 56(22): 3042-3051.

[12] TRIMM E, RED-HORSE K. Vascular endothelial cell development and diversity[J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(3): 197-210.

[13] HENG JS, RATTNER A, STEIN-O'BRIEN GL, *et al*. Hypoxia tolerance in the Norrin-deficient retina and the chronically hypoxic brain studied at single-cell resolution[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(18): 9103-9114.

[14] LI Z, SOLOMONIDIS EG, MELONI M, *et al*. Single-cell transcriptome analyses reveal novel targets modulating cardiac neovascularization by resident endothelial cells following myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2019, 40(30): 2507-2520.

[15] ZENG Q, MOUSA M, NADUKKANDY AS, *et al*. Understanding tumour endothelial cell heterogeneity and function from single-cell omics[J]. Nat Rev Cance, 2023, 23(8): 544-564.

[16] LAMBRECHTS D, WAUTERS E, BOECKX B, *et al*. Phenotype molding of stromal cells in the lung tumor microenvironment[J]. Nat Med, 2018, 24(8): 1277-1289.

[17] ZHAO Q, EICHTEN A, PARVEEN A, *et al*. Single-cell transcriptome analyses reveal endothelial cell heterogeneity in tumors and changes following antiangiogenic treatment[J]. Cancer Res, 2018, 78(9): 2370-2382.

[18] YANG AC, VEST RT, KERN F, *et al*. A human brain vascular atlas reveals diverse mediators of Alzheimer's risk[J]. Nature, 2022, 603(7903): 885-892.

[19] CHEN Q, LIU Y, JEONG HW, *et al*. Apelin^{+} endothelial niche cells control hematopoiesis and mediate vascular regeneration after myeloablative injury[J]. Cell Stem Cell, 2019, 25(6): 768-783.

[20] HONG SP, YANG MJ, BAE JH, *et al*. Three-dimensional morphologic and molecular atlases of nasal vasculature[J]. Nat Cardiovasc Res, 2023, 2(5): 449-466.

[21] CASTELLANI G, CROESE T, PERALTA RAMOS JM, *et al*. Transforming the understanding of brain immunity[J]. Science, 2023, 380(6640): eabo7649.

[22] KIM YC, AHN JH, JIN H, *et al*. Immaturity of immune cells around the dural venous sinuses contributes to viral meningoencephalitis in neonates[J]. Sci Immunol, 2023, 8(88): eadg6155.

[23] PAN X, LI X, DONG L, *et al*. Tumour vasculature at single-cell resolution[J]. Nature, 2024, 632(8024): 429-436.

[24] GOVEIA J, ROHLENOVA K, TAVERNA F, *et al*. An integrated gene expression landscape profiling approach to identify lung tumor endothelial cell heterogeneity and angiogenic candidates[J]. Cancer Cell, 2020, 37(1): 21-36.

[25] XIE Y, HE L, LUGANO R, *et al*. Key molecular alterations in endothelial cells in human glioblastoma uncovered through single-cell RNA sequencing[J]. JCI Insight, 2021, 6(15): e150861.

[26] SHARMA A, SEOW JJW, DUTERTRE CA, *et al*. Onco-fetal reprogramming of endothelial cells drives immunosuppressive macrophages in hepatocellular carcinoma[J]. Cell, 2020, 183(2): 377-394.

[27] ASRIR A, TARDIVEAU C, COUDERT J, *et al*. Tumorassociated high endothelial venules mediate lymphocyte entry into tumors and predict response to PD-1 plus CTLA-4 combination immunotherapy[J]. Cancer Cell, 2022, 40(3): 318-334.

[28] HUA Y, VELLA G, RAMBOW F, *et al*. Cancer immunotherapies transition endothelial cells into HEVs that generate TCF1^{+} T lymphocyte niches through a feed-forward loop[J]. Cancer Cell, 2022, 40(12): 1600-1618.

[29] YANG H, LEE WS, KONG SJ, *et al*. STING activation reprograms tumor vasculatures and synergizes with VEGFR2 blockade[J]. J Clin Invest, 2019, 129(10): 4350-4364.

[30] WANG-BISHOP L, KIMMEL BR, NGWA VM, *et al*. STING-activating nanoparticles normalize the vascular-immune interface to potentiate cancer immunotherapy[J]. Sci Immunol, 2023, 8(83): eadd1153.

[31] TAVORA B, MEDERER T, WESSEL KJ, *et al*. Tumoural activation of TLR3-SLIT2 axis in endothelium drives metastasis[J]. Nature, 2020, 586(7828): 299-304.

[32] RIERA-DOMINGO C, LEITE-GOMES E, CHARATSIDOU I, *et al*. Breast tumors interfere with endothelial TRAIL at the premetastatic niche to promote cancer cell seeding[J]. Sci Adv, 2023, 9(12): eadd5028.

[33] JAKAB M, LEE KH, UVAROVSKII A, *et al*. Lung endothelium exploits susceptible tumour cell states to instruct metastatic latency[J]. Nat Cancer, 2024, 5(5): 716-730.

（编辑：王 佳）